

Artigo de Investigação Médica  
Mestrado Integrado em Medicina

**O IMPACTO DO *FRACTIONAL FLOW RESERVE* NA ABORDAGEM  
DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA DE UMA POPULAÇÃO DO  
MUNDO REAL**

Autor: Ana Rita Baptista de Moura

**Orientador:**

Prof. Doutor Henrique José Cyrne de Castro Machado Carvalho  
Diretor do Curso do Mestrado Integrado em Medicina ICBAS/UP  
Regente da Unidade Curricular de Medicina 1 ICBAS/UP  
Assistente Graduado Sénior de Cardiologia do CHP-HSA

**Co-Orientador:**

Dr. Bruno Miguel Fernandes Brochado  
Interno de Formação Específica em Cardiologia, CHP-HSA

## RESUMO

**Introdução:** A evidência sugere que a revascularização coronária na Doença Arterial Coronária Estável (DAE) assume vantagem prognóstica apenas nos indivíduos com elevado risco. Este é largamente influenciado pela carga isquêmica miocárdica e a Fração de Fluxo de Reserva (FFR) assume-se como o *gold standard* para a sua determinação. O estudo teve como objetivos a análise dos resultados clínicos durante 1 ano de *follow-up* em doentes com abordagem definida pela FFR; e a aferição da concordância dos resultados encontrados por essa técnica com os dos testes de sobrecarga cardíaca não invasivos.

**Métodos:** Analisaram-se todos os doentes do CHP-HSA que, entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2014, tinham informação relativa à FFR de, pelo menos, uma lesão epicárdica estável. Destes, todos os submetidos a exames imagiológicos de sobrecarga cardíaca foram alvo da subanálise quanto à concordância entre os seus resultados e os da FFR. O grupo designado por FFR positivo constituiu-se pelos indivíduos com, pelo menos, uma lesão hemodinamicamente significativa ( $FFR \leq 0.80$ ). O *endpoint* primário definiu-se pelo conjunto de morte por qualquer causa, enfarte agudo do miocárdio e necessidade de revascularização.

**Resultados:** A concordância entre a FFR e os exames imagiológicos quanto à avaliação funcional isquêmica foi analisada para 30 vasos alvo. A ecocardiografia foi realizada em 11 casos (35.5%) e o SPECT em 20 (65.5%). Esta revelou-se globalmente pobre ( $k=0.05$ ;  $p=0.79$ ) com a proporção de testes em conformidade a ser tendencialmente superior para o ecocardiograma (72.7% vs. 45.0%;  $p=0.26$ ). Quanto ao estudo do *endpoint* primário, foram analisados 96 doentes (108 lesões), dos quais 26 (27.1%) pertenceram ao grupo com FFR positivo. A sua taxa de ocorrência a 1 ano foi de 10.1% ( $n=9$ ), tendo esta sido superior no grupo com FFR negativo (12.3% vs. 4.2%). Tal diferença não revelou ter significado estatístico ( $p=0.44$ ).

**Conclusões:** Os achados deste estudo revelam que os resultados obtidos com exames imagiológicos de avaliação funcional miocárdica têm correlação pobre com os da FFR. Adicionalmente suportam a segurança e importância da aplicação da FFR como elemento orientador da abordagem terapêutica na DAE em populações heterogêneas, refletoras do cenário típico da prática clínica no mundo real.

**Palavras-chave:** Doença Arterial Coronária Estável; Fração de Fluxo de Reserva; Angioplastia; Testes Sobrecarga Cardíaca; Prognóstico

## ABSTRACT

**Introduction:** In stable coronary artery disease (DAE) scientific evidence shows that coronary revascularization has benefit only when performed in high-risk patients. Prognosis in such a population is largely determined by the extent and severity of inducible ischemia. Fractional Flow Reserve (FFR) is currently the gold standard for its assessment. This study aimed to evaluate 1 year outcomes of FFR-guided percutaneous coronary intervention in the general clinical practice; as well as the correlation between cardiac stress testing and coronary FFR measurement for assessing the presence and location of myocardial ischemia.

### Methods:

Between January 2010 and December 2014, all the patients to undergo angiography in CHP-HSA with the FFR assessment of at least one stable epicardial coronary stenosis were enrolled. Of these, patients who had a preceding imaging cardiac stress test were included in the sub analysis in which correlation between invasive and noninvasive cardiac ischemic testing was investigated. Patients in whom at least one stenosis was functionally significant ( $\text{FFR} \leq 0.80$ ) constituted FFR-positive group. Primary endpoint was defined as a composite of death (all-cause), myocardial infarction and any repeat revascularization.

**Results:** Comparison between cardiac stress imaging testing and FFR was achieved for 30 target vessels, with echocardiography being performed in 11 (35.5%) and SPECT in 20 (64.5%) of them. The study revealed the existence of a low concordance between the results of the two testing modalities for the presence of ischemia per vascular territory ( $k=0.05$ ;  $p=0.79$ ). Echocardiography tended to have a better performance being able to correctly identify the ischemic burden for a higher proportion of vascular territories (72.7% vs. 45.0%;  $p=0.26$ ). The analyses relative to clinical outcome during 1-year follow up was accomplished for 96 patients (108 vascular lesions). FFR-positive group was constituted by 26 (27.1%) individuals. Primary end point occurred in 10.1% ( $n=9$ ) and it was not statistically different between the two studied groups (FFR-positive: 4.2% vs. FFR-negative: 13.3%;  $p=0.44$ ).

**Conclusions:** In patients referred for evaluation of stable coronary epicardial stenosis there was poor correlation between stress testing and FFR. The current study supports the relevance and security of the use of the FFR for decision-making in patients with DAE in the setting of an heterogeneous population representative of the “real world” clinical practice.

**Keywords:** Fractional Flow Reserve; Stable Coronary Artery Disease; Angioplasty; Cardiac Stress Test; Outcome

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>Abreviaturas</b> .....  | 1  |
| <b>Introdução</b> .....  | 2  |
| <b>Materiais e Métodos</b> .....   | 5  |
| Tipo de Estudo.....  | 5  |
| Seleção da Amostra.....  | 5  |
| Variáveis Descritivas da População .....   | 5  |
| Relação entre os resultados dos Testes de Avaliação Funcional Não Invasivos e os da FFR..... | 7  |
| <i>Follow-Up</i> e Eventos Clínicos.....   | 7  |
| Análise Estatística.....   | 8  |
| <b>Resultados</b> .....  | 9  |
| Características Angiográficas das Lesões.....  | 11 |
| Relação entre os resultados dos Testes de Avaliação Funcional Não Invasivos e os da FFR..... | 12 |
| <i>Follow-Up</i> e Eventos Clínicos.....   | 14 |
| <b>Discussão</b> .....   | 17 |
| Relação entre os resultados dos Testes de Avaliação Funcional Não Invasivos e os da FFR..... | 17 |
| <i>Follow-Up</i> e Eventos Clínicos.....   | 19 |
| Limitações.....  | 21 |
| Conclusão.....   | 22 |
| <b>Referências Bibliográficas</b> .....  | 23 |
| <b>Agradecimentos</b> .....  | 26 |
| <b>Anexos</b> .....  | 27 |

## **ABREVIATURAS**

**ACCF:** *American College of Cardiology Foundation*

**ACD:** Artéria Coronária Direita

**ACx:** Artéria Circunflexa

**ADA:** Artéria Descendente Anterior

**AHA:** *American Heart Association*

**ARA-II:** Antagonistas dos Recetores de Angiotensina II

**AVC:** Acidente Vascular Cerebral

**CABG:** *Coronary Artery Bypass Grafting*

**CCS:** *Canadian Cardiovascular Society*

**CHP-HSA:** Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António

**DAE:** Doença Arterial Coronária Estável

**DAP:** Doença Arterial Periférica

**DCV:** Doença Cerebrovascular

**DM:** *Diabetes Mellitus*

**EAM:** Enfarte Agudo do Miocárdio

**ECG:** Eletrocardiografia

**ESC:** *European Society of Cardiology*

**FFR:** Fração de Fluxo de Reserva

**ICBAS:** Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar

**ICP:** Intervenção Coronária Percutânea

**IECA:** Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

**IMC:** Índice de Massa Corporal

**MACE:** *Major Adverse Cardiac Events*

**NYHA:** *New York Heart Association*

**PET:** *Positron Emission Tomography*

**RMN:** Ressonância Magnética Nuclear

**SCA:** Síndrome Coronário Agudo

**SPECT:** *Single-Photon Emission Computed Tomography*

**TC:** Tronco Comum

**TMO:** Terapia Médica Otimizada

**UP:** Universidade do Porto

**VPN:** Valor Preditivo Negativo

**VPP:** Valor Preditivo Positivo

**WHF:** *World Heart Federation*

## INTRODUÇÃO

A doença arterial coronária estável (DAE) é a forma de apresentação clínica mais comum da cardiopatia isquêmica sendo atualmente vista como um dos principais problemas de saúde pública a nível internacional.<sup>1</sup>

Este facto denuncia a relevância implícita à definição de estratégias competentes na sua abordagem. Contudo, tal revela-se complexo já que esta é uma doença que abrange um vasto espectro de gravidade patológica a qual, naturalmente, se associa a uma elevada variabilidade em termos de prognóstico e necessidades individuais.<sup>2</sup>

A abordagem terapêutica no âmbito da DAE passa essencialmente por decidir por uma de duas estratégias: terapia médica otimizada (TMO) de forma isolada ou associada a técnica de revascularização coronária. Enquanto o papel da TMO como tratamento padrão se encontra indiscutivelmente aceite, persiste elevada controvérsia quanto à vantagem adicional oferecida pela estratégia invasiva nesta população em particular.<sup>3,4</sup> Tal dúvida sustenta-se no facto desta se associar a iatrogenia e riscos passíveis de determinar a complicação do prognóstico no caso de estenoses com baixa gravidade.<sup>5</sup>

Assim, a evidência sugere que a revascularização encontra benefício apenas no contexto de indivíduos com elevado risco. Nestes as desvantagens inerentes à técnica são ultrapassadas pela redução da elevada probabilidade de eventos adversos que têm *a priori*.<sup>5</sup> Tal facto denuncia a relevância da estratificação do risco a qual assume um papel de destaque no algoritmo de abordagem atual da DAE.<sup>1</sup>

A carga isquêmica e área de miocárdio em risco têm vindo a ser identificados como alguns dos mais fortes preditores prognósticos neste contexto.<sup>6,7,8</sup>

Existem diversos exames capazes de providenciarem tal informação, podendo estes ser de natureza não invasiva (prova de esforço eletrocardiográfica - ECG; ecocardiograma, cintigrafia cardíaca - SPECT, ressonância magnética - RMN ou tomografia por emissão de positrões - PET em condições de sobrecarga cardíaca) ou invasiva (fração do fluxo de reserva).

Atualmente, o primeiro conjunto de testes é a opção recomendada na abordagem inicial da maioria dos doentes com DAE.<sup>1</sup> Apesar de validade comprovada na deteção de defeitos de

perfusão miocárdica, são várias as limitações associadas. As principais relacionam-se com (1) a unidade de resolução espacial que possuem (deteção de anomalias do miocárdio como um todo com o ECG; ou à escala dos territórios coronários nos restantes); (2) e com o facto da qualidade dos resultados depender da prevalência da DAE na população, da variabilidade na interpretação dos achados e da extensão da doença coronária (sérias limitações no contexto de doença multivascular).<sup>1,8</sup> Para além das desvantagens enumeradas, não se conhecem estudos randomizados que demonstrem a aquisição de um melhor prognóstico nos doentes cuja decisão terapêutica seja baseada nos seus resultados.<sup>1</sup>

Por sua vez, a fração de fluxo de reserva (*fractional flow reserve* - FFR) é um índice de avaliação funcional à escala das lesões estenóticas coronárias. O seu resultado é passível de ser determinado por guia de pressão, aquando da realização de angiografia, tendo por base a razão entre a pressão distal e a pressão proximal à estenose após vasodilatação máxima induzida farmacologicamente.<sup>9</sup>

Estudos direccionados à avaliação do impacto da sua utilização têm vindo a revelar que estenoses hemodinamicamente não significativas (definidas por  $FFR > 0.80$ ) podem ter tratamento invasivo diferido sem prejuízo de resultados clínicos a longo prazo.<sup>5</sup> Por outro lado, em lesões com  $FFR \leq 0.80$  a evidência demonstra que a revascularização (comparada com TMO isolada), para além de providenciar maior alívio sintomático, se associa a melhoria do prognóstico por reduzir a frequência de revascularizações urgentes.<sup>10</sup> Adicionalmente o estudo FAME revelou que a aplicação desta técnica teria a capacidade de diminuir em 5% o risco absoluto de eventos adversos ao fim de um ano em relação aos doentes com DAE com abordagem definida pela interpretação visual da angiografia.<sup>5</sup>

As vantagens da FFR são, portanto, indiscutíveis, já que permite uma melhor adequação do tratamento a oferecer por meio da discriminação das lesões com impacto prognóstico efetivo.

Assim, o presente estudo irá basear-se na avaliação retrospectiva de doentes submetidos a avaliação funcional isquémica de lesões estáveis por meio da determinação da FFR, no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António (CHP-HSA), entre os anos 2010 e 2014. Terá como principais objetivos:

1. Comparação dos resultados clínicos obtidos - *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) - após 1 ano de *follow-up*, com os divulgados na bibliografia internacional, eventualmente

contribuindo para a solidificação da evidência relativa à vantagem de uso desta técnica naquele que é o mundo real da prática médica;

2. Estabelecimento da relação entre os resultados encontrados com os testes de sobrecarga cardíaca não invasivos e os da FFR quanto à capacidade de identificação da carga isquêmica e localização dos territórios vasculares afetados;



## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Tipo de Estudo**

Foi realizado um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo. Os dados demográficos, clínicos, angiográficos, imagiológicos e de *follow-up* foram obtidos a partir da consulta das aplicações SClínico<sup>®</sup>, Sistema de Apoio ao Médico<sup>®</sup>, Alert<sup>®</sup> e CARDIObase<sup>®</sup> pertencentes à plataforma informática de base de dados do CHP-HSA. O protocolo do estudo foi aceite pela Comissão de Ética do Hospital.

### **Seleção da Amostra**

Foram incluídos todos os doentes que, entre 1 de Janeiro de 2010 e 31 de Dezembro de 2014, fizeram avaliação da relevância funcional isquémica por FFR de, pelo menos, uma lesão estável em vaso epicárdico nativo.

Consideraram-se, então, todos os doentes respeitadores dos critérios descritos, independentemente da sua idade, história cardiológica prévia, comorbilidades, forma de apresentação, indicação para realização de angiografia, de terem sido ou não previamente submetidos a exames não invasivos de avaliação isquémica e da extensão e/ou localização de doença coronária.

Prevaleceram como critérios de exclusão, a análise do valor da FFR em condições que não a de hiperemia e doentes em que se optou por cirurgia de revascularização coronária (CABG) como forma de abordagem terapêutica.

Foram submetidos a uma subanálise de comparação entre os achados obtidos com a FFR e os testes de avaliação funcional não invasivos os doentes que, de entre a população selecionada, teriam disponíveis resultados conclusivos de exames imagiológicos realizados em condições de sobrecarga cardíaca, até um ano antes da aplicação da técnica da FFR. Excluíram-se desta análise os casos avaliados apenas por prova de esforço com ECG pela impossibilidade de estabelecimento de uma correlação confiável entre os achados deste exame e o território coronário afetado.

### **Variáveis Descritivas da População**

De acordo com a relevância clínica e a evidência atual fez-se a categorização de algumas das variáveis contínuas analisadas.

Os valores da FFR foram dicotomizados tendo-se incluído no grupo definido por FFR positivo todos os doentes com valor  $\leq 0.80$  em, pelo menos, uma lesão estenótica analisada, assim assumida como hemodinamicamente significativa e, por isso, com indicação para revascularização.

As estenoses das lesões coronárias tiveram uma percentagem estimada com base na interpretação visual da angiografia por cada operador, tendo sido classificadas em não significativas, intermédias ou severas para valores entre [30-49%], [50-69%] e  $\geq 70\%$ , respetivamente.

Procedeu-se, igualmente, à categorização de algumas variáveis não contínuas. Seguem-se aspetos merecedores de esclarecimento adicional:

No caso dos antecedentes de doença cardiovascular considerou-se que teriam história positiva para revascularização coronária os doentes submetidos tanto a intervenção coronária percutânea (ICP), como cirúrgica (CABG); assumiram-se como casos positivos de Doença Cerebrovascular (DCV) os doentes com diagnóstico prévio de acidente vascular cerebral (AVC) ou acidente isquémico transitório; e de Doença Arterial Periférica (DAP) os com história de doença vascular ao nível de qualquer território que não o cardíaco ou o cerebral.

A classificação funcional de angina estável, prevalente na altura da realização da análise angiográfica por FFR, teve por base o sistema da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS);<sup>11</sup> e a da insuficiência cardíaca o sistema da *New York Heart Association* (NYHA).<sup>12</sup>

Relativamente à indicação para a realização da angiografia coronária, incluíram-se no grupo de doentes em contexto pós Síndrome Coronário Agudo (SCA) todos os que, durante o internamento-índice, foram intervencionados de forma eletiva e com análise da FFR para lesão coronária não *culprit*, passível de ser encarada como representativa de um contexto de doença estável.

Assumiram-se como lesões angiograficamente significativas as localizadas ao nível de uma das coronárias epicárdicas nativas e com estenose estimada em  $\geq 50\%$ . Doença multivaso foi definida pela identificação dos critérios previamente referidos em 2 ou mais vasos coronários *major*.

## **Relação entre os resultados dos Testes de Avaliação Funcional Não Invasivos e os da FFR**

A comparação entre a avaliação funcional de isquemia relatada pelos testes de sobrecarga não invasivos e a FFR foi estabelecida por vaso coronário. Assumiu-se a existência de concordância no caso de uma mesma conclusão quanto à presença/ausência de isquemia relatada pelos exames de imagem relativamente ao território miocárdico irrigado pelo vaso com a lesão analisada por FFR.

O termo relativo à subestimação da carga isquêmica pelos exames não invasivos aplicou-se nas situações em que estes não foram capazes de identificar distúrbios de perfusão numa região suprida por vaso epicárdico com FFR positivo; o contrário definiu-se como um caso de sobrestimação da carga isquêmica.

### ***Follow-Up e Eventos Clínicos***

O *follow-up* dos doentes foi realizado tendo por base o levantamento dos registos clínicos relativos às consultas de seguimento até um ano após a data de aquisição do valor da FFR. Para todos foi investigada a ocorrência de MACE ao ano - *endpoint* primário definido pelo conjunto de morte por qualquer causa, EAM e necessidade de revascularização.

Adicionalmente, como *endpoints secundários*, foram aferidas as ocorrências independentes para cada um dos elementos constitutivos dos MACE; a prevalência de morte por causa cardíaca; a ocorrência de episódios de EAM e de revascularização com relação direta com a lesão coronária previamente aferida por FFR; a incidência de AVC e, por fim, foi ainda feito o levantamento relativo à classe funcional de angina relatada ao fim de um ano para cada doente, definida com recurso à classificação da CCS.

Foi assumida como morte por causa cardíaca qualquer uma, a não ser que outra inequivocamente identificada. O diagnóstico de EAM foi estabelecido de acordo com a definição universal revista da ESC/ACCF/AHA/WHF *Task Force*.<sup>13</sup> A revascularização relacionada com o vaso previamente analisado definiu-se pela necessidade de intervenção cirúrgica ou percutânea até 5mm dos bordos proximal e distal da região previamente analisada por FFR. A definição de AVC teve por base a instalação súbita de défice neurológico focal de origem vascular presumida, com persistência da sintomatologia por mais de 24 horas.

## **Análise Estatística**

Quanto às variáveis da *baseline* e do *follow up*, as categóricas foram caracterizadas por frequências e percentagens e comparadas entre os grupos com FFR positivo e negativo tendo por base o teste Qui-Quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

Por sua vez, as variáveis contínuas foram expressas segundo medida de tendência central e dispersão (média e desvio padrão) e comparadas entre os grupos referidos anteriormente, por meio do teste t para amostras independentes.

A análise, por vaso alvo, da intensidade de concordância existente entre os resultados obtidos pelos exames funcionais não invasivos e os da FFR foi feita a partir da aferição da medida *Kappa*. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foram calculados de modo a definir a validade dos exames imagiológicos em comparação com os resultados fornecidos pela FFR.

O estudo da variação da gravidade de angina entre o momento da aplicação da FFR e um ano de seguimento foi realizado por meio do teste de McNemar para amostras emparelhadas.

Comparou-se a sobrevida livre de MACE ao ano de acordo com os resultados da FFR (positivo/negativo) utilizando curvas de *Kaplan-Meier* e o teste de *Log-Rank*.

Assumiu-se como indicativo de nível de significância estatística um valor de  $p < 0.05$  para todos os testes realizados.

A análise estatística foi efetuada com recurso ao programa IBM® SPSS® Statistics versão 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL).

## RESULTADOS

Entre 1 de Janeiro de 2010 e 31 de Dezembro de 2014, 105 doentes foram submetidos a angiografia coronária eletiva com avaliação da FFR para, pelo menos, uma lesão epicárdica estável. Destes foram excluídos 9 casos: 7 por terem indicação para CABG e outros 2 por realização da técnica de FFR na ausência de condições de hiperemia. Assim, foi concretizada a análise dos dados relativos a um total de 96 doentes (108 lesões).

Verificou-se uma idade média de  $62.5 \pm 10.5$  anos, predomínio do sexo masculino (67.7%) e a prevalência de risco cardiovascular significativo para a generalidade dos elementos da amostra com destaque para a dislipidemia (83.3%), hipertensão arterial (75.8%) e excesso de peso (64.5%). De igual modo, esta revelou ser uma população com pesada história pessoal prévia de doença cardiovascular, sendo a angina estável a que assume maior frequência de relato (59.6%).

Em concordância com o panorama de elevado risco cardiovascular descrito, verificou-se que praticamente a totalidade dos doentes (94.4%) se encontrava sob algum modo de terapêutica médica previamente à análise da FFR, em que as estatinas (71.9%), os antiagregantes plaquetários (67.4%) e os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonistas do Recetor da Angiotensina II (ARA-II) (67.4%) se assumiram como as classes farmacológicas mais usadas.

A maioria da população não foi alvo de testes de avaliação funcional de isquemia não invasivos antes da obtenção do valor da FFR (53.3%). Contudo, tal realidade altera-se quando temos em consideração apenas os doentes cuja indicação para angiografia se associou a um contexto de DAE. Nestes tal informação esteve disponível em 82.7% das situações. Nesta amostra foram unicamente utilizadas as modalidades baseadas no ECG, ecocardiograma e SPECT. À exceção de um doente (com resultados respeitantes a ecocardiograma e SPECT), todos dispunham de resultados relativos apenas a um exame.

| Tabela I. Características Demográficas, Clínicas e Angiográficas da População |                                    |                                   |                                   |         |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Variável  | Total n <sup>o</sup> (%)<br>(n=96) | FFR+ n <sup>o</sup> (%)<br>(n=26) | FFR- n <sup>o</sup> (%)<br>(n=70) | Valor p |
| Idade média (anos)*   | 62.5±10.5                          | 59.5±10.1                         | 63.6±10.5                         | 0.09    |
| Sexo Masculino  | 65 (67.7)                          | 20 (76.9)                         | 45 (64.3)                         | 0.24    |
| Excesso de Peso   | 60 (64.5)                          | 17 (65.4)                         | 43 (64.2)†                        | 0.91    |
| Fumadores   | 23 (24.7)                          | 8 (32.0)†                         | 15 (22.1)†                        | 0.38    |
| Hipertensão   | 72 (75.8)                          | 18 (69.2)                         | 54 (78.3)†                        | 0.36    |
| Dislipidemia  | 80 (83.3)                          | 24 (92.3)                         | 56 (80.0)                         | 0.22    |
| Diabetes  | 29 (30.5)                          | 10 (38.5)                         | 19 (27.5)†                        | 0.35    |
| Insuficiência Renal   | 7 (7.4)                            | 2 (7.7)                           | 5 (7.2) †                         | 1.00    |
| <b>Antecedentes de Doença Cardiovascular</b>                                  |                                    |                                   |                                   |         |
| Angina Estável  | 56 (59.6)                          | 15 (57.7)                         | 41 (60.3)†                        | 0.82    |
| Angina Instável   | 32 (35.2)                          | 6 (25.0)†                         | 26 (38.8)†                        | 0.22    |
| Enfarte Agudo do Miocárdio  | 33 (36.3)                          | 8 (33.3)†                         | 25 (37.3)†                        | 0.73    |
| Revascularização Coronária  | 33 (35.9)                          | 10 (40.0)†                        | 23 (34.3)†                        | 0.61    |
| Doença Arterial Periférica  | 15 (16.5)                          | 4 (16.7)†                         | 11 (16.4)†                        | 1.00    |
| Doença Cerebrovascular  | 11 (12.1)                          | 2 (8.3)†                          | 9 (13.4)†                         | 0.72    |
| Angina CCS II-IV no momento de realização da FFR                              | 32 (34.8)                          | 8 (32.0)†                         | 24 (35.8)†                        | 0.73    |
| Insuficiência Cardíaca (NYHA)   | 26 (28.3)                          | 7 (29.2)†                         | 19 (27.9)†                        | 0.91    |
| Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo < 50%                                 | 28 (32.2)                          | 9 (40.9)†                         | 19 (29.2)†                        | 0.31    |
| <b>Medicação</b>  |                                    |                                   |                                   |         |
| Estatinas   | 64 (71.9)                          | 20 (80.0)                         | 44 (68.8)                         | 0.29    |
| Antiagregantes Plaquetários   | 60 (67.4)                          | 18 (72.0)                         | 42 (65.6)                         | 0.56    |
| IECA/ARA-II   | 60 (67.4)                          | 19 (76.0)                         | 41 (64.1)                         | 0.28    |
| Beta Bloqueadores   | 48 (53.9)                          | 17 (68.0)                         | 31 (48.4)                         | 0.10    |
| Antagonistas Cálcio   | 31 (34.8)                          | 5 (20.0)                          | 26 (40.6)                         | 0.07    |
| Nitratos  | 30 (33.7)                          | 8 (32.0)                          | 22 (34.4)                         | 0.83    |
| Diuréticos  | 28 (31.5)                          | 9 (36.0)                          | 19 (29.7)                         | 0.56    |
| Anticoagulantes   | 13 (14.6)                          | 2 (8.0)                           | 11 (17.2)                         | 0.34    |
| Antagonistas Aldosterona  | 4 (4.5)                            | 1 (4.0)                           | 3 (4.7)                           | 1.00    |
| <b>Teste de Isquemia Não-Invasivo Pré FFR</b>                                 |                                    |                                   |                                   |         |
| SPECT   | 18 (19.6)                          | 8 (32.0)                          | 10 (14.9)                         | 0.08    |
| Eletrocardiograma   | 15 (16.3)                          | 2 (8.0)                           | 13 (19.4)                         | 0.34    |
| Ecocardiograma  | 11 (12.0)                          | 4 (16.0)                          | 7 (10.4)                          | 0.48    |
| <b>Indicação para realização da FFR</b>                                       |                                    |                                   |                                   |         |
| Doença Arterial Coronária Estável   | 52 (54.7)                          | 16 (61.5)                         | 36 (52.2)†                        |         |
| Pós Síndrome Coronário Agudo  | 38 (40.0)                          | 8 (30.8)                          | 30 (43.5)†                        |         |
| Outro   | 5 (5.3)                            | 2 (7.7)                           | 3 (4.3)†                          |         |
| <b>Lesões Angiograficamente Significativas (&lt;0.49%)</b>                    |                                    |                                   |                                   | 0.003   |
| Sem Doença  | 17 (17.7)                          | -                                 | 17 (24.3)                         |         |
| Doença de 1 vaso  | 39 (40.6)                          | 9 (34.6)                          | 30 (42.9)                         |         |
| Doença Multivaso  | 40 (41.7)                          | 17 (65.4)                         | 23 (32.9)                         |         |
| <b>Intervenção após FFR</b>   |                                    |                                   |                                   |         |
|   | 19 (19.8)                          | 18 (69.2)                         | 1(1.4)                            |         |

Valores nas células são representativos do número de doentes. ARA-II: Antagonistas dos Recetores de Angiotensina II; CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; FFR: Fração de Fluxo de Reserva; NYHA: *New York Heart Association*; IECA: Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina; SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*

\* Valores correspondentes à média ± desvio padrão das respetivas variáveis

† Valores em falta por indisponibilidade da informação clínica

A referenciação clínica para a realização de angiografia coronária foi justificada por DAE ou por avaliação de lesões não *culprit* pós SCA em 94.7% dos casos. Dos 5 doentes com indicações distintas das anteriormente referidas, 4 concretizaram o exame para despiste de cardiopatia isquémica num contexto de insuficiência cardíaca com compromisso severo da função ventricular esquerda; 1 doente ter-lhe-á sido submetido após deteção de alterações da contratilidade ventricular num exame de imagem inicialmente realizado para avaliação de possível fonte embólica cardíaca.

Com a aplicação da técnica da FFR, a maior parte das lesões revelou ser funcionalmente insignificante, tendo sido o grupo definido por FFR negativo constituído por 72.9% dos doentes da amostra. Nestes, à exceção de um caso (com FFR=0.83), optou-se por diferir o tratamento por revascularização. De entre os pertencentes ao grupo designado por FFR positivo (n=26) 8 doentes (30.8%) não receberam tratamento percutâneo (média FFR de  $0.74 \pm 0.05$ ) tendo sido encaminhados para TMO isolado.

A angiografia permitiu ainda associar a existência de doença multivaso a 41.7% dos indivíduos constituintes da amostra. Tal categoria revelou estar presente com uma proporção significativamente superior no grupo com FFR positivo ( $p=0.003$ ).

Quanto às restantes características de base estudadas para a população, não foram identificadas quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos comparados.

### **Características Angiográficas das Lesões**

Os dados analisados de seguida encontram-se discriminados na Tabela II. Foi analisada uma média de  $1.1 \pm 0.3$  vasos por doente, isto é, foi aferida a FFR numa lesão coronária em 84 doentes (87.5%) e em duas apenas em 12 doentes (12.5%).

Das 108 lesões estudadas, a Artéria Descendente Anterior (ADA) foi o vaso coronário mais frequentemente analisado, num total de 59.3% dos casos.

Quanto à severidade de estenose estimada com base na angiografia clássica, a maioria dos casos (54.6%) teve valores entre os [50-69%], tendo sido este o grupo que suscitou maior dúvida quanto à relevância hemodinâmica associada às respetivas lesões. Verificou-se diferença significativa quanto à relação entre a percentagem da estenose e o valor da FFR

( $p < 0.001$ ), com os intervalos respetivos a estenoses mais expressivas a terem maior frequência no grupo de lesões associadas a isquemia funcional relevante.

| Tabela II. Características Angiográficas das Lesões |                                   |                                 |                                 |         |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------|
| Variável  | Total n <sup>o</sup> (%)<br>n=108 | FFR+ n <sup>o</sup> (%)<br>n=26 | FFR- n <sup>o</sup> (%)<br>n=82 | Valor p |
| Lesões Analisadas por Doente*                       | 1.1±0.3                           | 1.2±0.4                         | 1.1±0.3                         | 0.61    |
| % Estenose das Lesões                               |                                   |                                 |                                 | <0.001  |
| [30-49]   | 39 (36.1)                         | 4 (15.4)                        | 35 (42.7)                       |         |
| [50-69]   | 59 (54.6)                         | 15 (57.7)                       | 44 (53.7)                       |         |
| [70-90]   | 10 (9.3)                          | 7 (26.9)                        | 3 (3.7)                         |         |
| Vaso Coronário Analisado                            |                                   |                                 |                                 |         |
| Tronco Comum Esquerdo                               | 13 (12.0)                         | 4 (15.4)                        | 9 (11.0)                        |         |
| Artéria Descendente Anterior                        | 64 (59.3)                         | 21 (80.8)                       | 43 (52.4)                       |         |
| Artéria Circunflexa                                 | 12 (11.1)                         | -                               | 12 (14.6)                       |         |
| Artéria Coronária Direita                           | 19 (17.6)                         | 1 (3.8)                         | 18 (22.0)                       |         |
| Valor FFR*  | 0.83±0.07                         | 0.73±0.05                       | 0.86±0.04                       |         |

Valores nas células são representativos do número de lesões. FFR: Fração de Fluxo de Reserva

\* Valores correspondentes à média ± desvio padrão das respetivas variáveis

### Relação entre os resultados dos Testes de Avaliação Funcional Não Invasivos e os da FFR

Foi possível ter acesso a resultados conclusivos obtidos a partir do ecocardiograma de sobrecarga e/ou SPECT, prévios à angiografia com estudo da FFR, para um total de 30 lesões (29.1%). Com exceção de um caso, todos dispunham de dados relativos apenas a uma modalidade de exame de imagem. A ecocardiografia foi realizada num total de 11 lesões (35.5%) e o SPECT em 20 lesões (64.5%).

Quando comparados com os resultados obtidos por meio da técnica da FFR, os testes de sobrecarga não invasivos demonstraram ter, na sua globalidade, uma sensibilidade de 41.7%, especificidade de 63.2%, VPP de 41.7% e VPN de 63.2%. Os valores respeitantes a cada modalidade imagiológica em particular encontram-se detalhados na Tabela III.

| Tabela III. Características dos Exames Imagiológicos de Sobrecarga Cardíaca |       |               |           |                |           |      |           |      |           |
|---|-------|---------------|-----------|----------------|-----------|------|-----------|------|-----------|
|   | Casos | Sensibilidade |           | Especificidade |           | VPP  |           | VPN  |           |
|   | n     | %             | IC 95%    | %              | IC 95%    | %    | IC 95%    | %    | IC 95%    |
| Ecocardiograma  | 11    | 75.0          | 0.30-0.95 | 71.4           | 0.36-0.92 | 60.0 | 0.23-0.88 | 83.3 | 0.44-0.97 |
| SPECT   | 20    | 25.0          | 0.07-0.59 | 58.3           | 0.32-0.81 | 28.6 | 0.08-0.64 | 53.8 | 0.29-0.77 |
| Total   | 31    | 41.7          | 0.19-0.68 | 63.2           | 0.41-0.81 | 41.7 | 0.19-0.68 | 63.2 | 0.41-0.81 |

Validade dos resultados obtidos com os exames imagiológicos de sobrecarga cardíaca em relação àqueles disponibilizados pela FFR. IC: Intervalo de Confiança a 95%; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*



De entre os 31 testes de avaliação de isquemia não invasivos realizados, cerca de metade (54.8%) foi concordante com os achados obtidos por meio da técnica invasiva, tendo-se verificado que a maioria destas situações ocorreu para valores de FFR $\leq$ 0.80 (70.6%). Relativamente aos casos com informação discordante, o número de exames com subestimação da significância funcional das lesões igualou-se àquele com sobrestimação da isquemia.

Tendo em consideração a modalidade imagiológica utilizada, concluiu-se que a proporção de testes em conformidade com os resultados da FFR tendeu a ser mais elevada com o ecocardiograma de sobrecarga (72.7%) do que com a cintigrafia cardíaca (45.0%), contudo, tal diferença não terá atingido significância estatística ( $p=0.26$ ). De entre os casos discordantes, também não foi possível a identificação de diferenças estatisticamente relevantes entre as proporções de sub ou sobrestimação da carga isquémica entre os dois tipos de exames analisados. Contudo, foi possível a constatação de uma maior tendência no sentido da subestimação pelo ecocardiograma e da sobrestimação pelo SPECT.

A intensidade de concordância entre as técnicas de avaliação de isquemia não invasiva e invasiva (FFR) foi pobre ( $k=0.05$ ;  $p=0.79$ ). Apesar de uma tendência de melhor relação verificada entre os resultados obtidos pela ecocardiografia e a FFR ( $k=0.44$ ;  $p=0.14$ ), nenhuma das conclusões obtidas assume significância estatística já que as observações não se revelaram diferentes do que seria esperado tão somente pelo acaso.

| Tabela IV. Resultados dos Testes de Sobrecarga Cardíaca Não Invasivos e os da FFR |                            |                         |
|---|----------------------------|-------------------------|
| Testes Não Invasivos  | FFR                        |                         |
|   | Positivo (FFR $\leq$ 0.80) | Negativo (FFR $>$ 0.80) |
| Positivo  | 5                          | 7                       |
| Negativo  | 7                          | 12                      |

Valores nas células são representativos do número de exames. FFR: Fração de Fluxo de Reserva

| Tabela V. Concordância entre Resultados dos Testes de Sobrecarga Cardíaca Não Invasivos e os da FFR |             |         |
|---|-------------|---------|
| Variável  | Valor Kappa | Valor p |
| Ecocardiograma  | 0.44        | 0.14    |
| SPECT   | -0.17       | 0.44    |
| Total   | 0.05        | 0.79    |

FFR: Fração de Fluxo de Reserva; SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*

### ***Follow-Up e Eventos Clínicos***

O presente estudo teve uma média de seguimento de  $305.3 \pm 12.9$  dias, sendo que o *follow-up* completo de um ano, ou até à ocorrência de MACE, foi obtido para um total de 82 doentes (85.4%).

#### ***Endpoint Primário***

A taxa de ocorrência de MACE a 1 ano foi de 10.1% (n=9). A proporção de doentes com eventos adversos foi superior no grupo com FFR negativo (12.3%) quando comparada com a do grupo definido por FFR positivo (4.2%), no qual se registou apenas 1 situação de revascularização em vaso não previamente analisado. Contudo, tal diferença não revelou ter relevância sob o ponto de vista estatístico ( $p=0.44$ ).

Ao contrário do que acontece nos estudos controlados, no presente caso nem sempre a abordagem terapêutica aplicada esteve de acordo com aquela que seria mais recomendada tendo exclusivamente por base os valores da FFR. Apesar de tal poder ter influência na taxa de ocorrência de MACE, é de salientar que os resultados obtidos para este *endpoint* (assim como para os restantes *endpoints* secundários) não sofreriam alterações perante uma análise baseada na decisão terapêutica em detrimento dos grupos definidos pela FFR (anexo 1).

É ainda de destacar que, dos casos com MACE relatado, a maioria (66.6%) pertencia ao grupo cuja indicação para a concretização de angiografia foi a análise de lesão não *culprit* pós SCA ( $p=0.16$ ).

#### ***Endpoints Secundários***

Tendo em consideração cada um dos constituintes dos MACE a nível individual destaca-se a necessidade de revascularização coronária por angioplastia como o evento adverso a ocorrer mais comumente (n=8).

Das 8 intervenções percutâneas, metade foi realizada em vaso previamente analisado por guia de pressão e apenas uma registada no grupo com FFR positivo. De salientar que este último caso foi relatado num doente em que, apesar de isquemia significativa documentada ( $FFR=0.77$ ), se optou por diferir tratamento percutâneo. Contudo, a angioplastia subsequente não terá sido executada no vaso analisado por FFR.

O contexto e indicação para a realização da técnica de revascularização em cada uma das 8 situações referidas são esclarecidos de seguida: 7 casos foram intervencionados por manutenção ou agravamento da clínica de angor; apenas uma situação teve angioplastia após internamento por EAM (doente do grupo com FFR negativo). Em nenhuma das situações se voltou a aferir a gravidade hemodinâmica das lesões para comprovar a

progressão da doença, pelo que a decisão de realizar ICP se terá baseado na avaliação visual da gravidade das estenoses em conjugação com o panorama clínico global e específico de cada doente.

Foram ainda registados durante o período de seguimento uma morte (1.1%) de causa cardíaca e um caso de EAM (1.1%) sem relação com o vaso previamente analisado. Ambas as situações terão surgido em doentes em que tinha sido realizada a avaliação funcional de apenas uma lesão que revelou ter FFR negativo (0.88 e 0.86, respetivamente) e, portanto, para as quais se optou por manutenção de TMO.

Não se registaram quaisquer mortes de causa não cardíaca, situações de EAM com relação a uma lesão previamente analisada, nem casos de AVC.

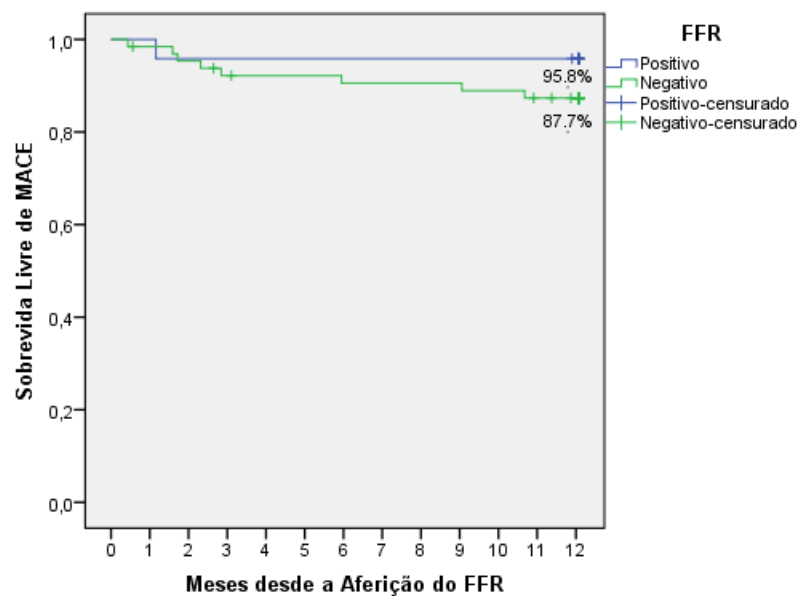
Para qualquer um dos eventos não foi identificada diferença significativa quanto às suas taxas de ocorrência entre os grupos analisados. Os achados encontram-se discriminados na tabela VI.

| <b>Tabela VI. Eventos Clínicos durante <i>Follow-Up</i></b> |                                       |                                      |                                      |                |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| <b>Variável</b>   | <b>Total n<sup>o</sup>(%)</b><br>n=96 | <b>FFR+ n<sup>o</sup>(%)</b><br>n=26 | <b>FFR- n<sup>o</sup>(%)</b><br>n=70 | <b>Valor p</b> |
| <b>MACE†</b>  | 9 (10.1)                              | 1 (4.2)                              | 8 (12.3)                             | 0.44           |
| <b>Morte</b>  | 1 (1.1)                               | -                                    | 1 (1.5)                              | 1.00           |
| <b>Enfarte Agudo do Miocárdio</b>                           | 1 (1.1)                               | -                                    | 1 (1.5)                              | 1.00           |
| <b>Revascularização</b>                                     | 8 (9.0)                               | 1 (4.2)                              | 7 (10.8)                             | 0.44           |
| Em vaso previamente analisado por FFR                       | 4 (4.5)                               | -                                    | 4 (6.2)                              |                |
| <b>Acidente Vascular Cerebral</b>                           | -                                     | -                                    | -                                    |                |
| <b>Angina CCS II-IV 1 Ano após aferição da FFR</b>          | 13 (17.8)                             | 2 (9.1)†                             | 11 (21.6)†                           | 0.32           |

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; FFR: Fração de Fluxo de Reserva

†Valores em falta: não foi realizado qualquer seguimento para um total de 7 doentes que não dispunham de registos adicionais subsequentes à realização da angiografia com avaliação da FFR. No caso particular da classe de angina um ano após o seguimento clínico está em falta a informação relativa a um total de 23 doentes: para além dos 7 já referidos anteriormente, somam-se 9 vítimas de MACE e 7 por perda durante o *follow up* de 1 ano.

A Figura 1 representa a curva de sobrevida livre de MACE ao longo do seguimento clínico para os grupos definidos com base na relevância isquémica das lesões avaliadas por FFR. A um ano de *follow-up* a probabilidade de sobrevida livre de eventos adversos foi de 87.7% no grupo com FFR negativo e de 95.8% no grupo com FFR positivo, não se tendo verificando diferenças significativas quanto à distribuição temporal de ocorrência dos episódios entre os dois conjuntos de doentes (p=0.26).



**Figura 1** - Curva Kaplan Meier de Sobrevida Livre de MACE ao longo de 1 ano de seguimento após realização de angiografia com aferição do FFR. FFR refere-se à Fração de Fluxo de Reserva

O estudo de amostras emparelhadas no que respeita à variação da classe de angina de peito (CCS) relatada pelos doentes ao fim de um ano de seguimento, revelou existir uma tendência significativa para a melhoria sintomática em ambos os grupos, tendo esta atingido praticamente um nível de significância estatística para ambos ( $p=0.06$ ). A proporção de doentes com classe de angina II-IV não apresentou diferenças estatisticamente relevantes entre os dois grupos ( $p=0.32$ ).

## DISCUSSÃO

As características clínicas e angiográficas da população são, na sua generalidade, comparáveis àquelas relatadas na maioria das investigações realizadas a abordar esta temática.

Apenas de destacar que, neste estudo, se optou pela utilização do nível de  $\text{FFR} \leq 0.80$  como limiar para a identificação de isquemia reversível em detrimento de um mais baixo ( $\text{FFR} \leq 0.75$ ) preferido, sobretudo, em estudos mais antigos. Contudo, dados recentes<sup>14,15</sup> têm demonstrado a existência de benefício prognóstico para uma elevada proporção de casos revascularizados com FFR entre 0.75 e 0.80. Assim, este é atualmente assumido como o valor de *cut-off* mais adequado<sup>1</sup> por impedir que sejam negligenciadas quaisquer lesões com o mínimo de potencial de virem a beneficiar de revascularização percutânea.

### **Relação entre os resultados dos Testes de Avaliação Funcional Não Invasivos e os da FFR**

Um dos maiores estudos observacionais sobre a temática da utilização dos testes não invasivos de aferição isquémica na DAE concluiu que, na prática clínica atual, menos de metade dos doentes lhes são submetidos previamente à realização de angiografia.<sup>26</sup> A realidade verificada na nossa população supera largamente este valor, já que 82.7% dos casos com DAE como indicação para angiografia dispunham de resultados relativos a testes funcionais prévios à aferição do FFR.

A subanálise concretizada na amostra de doentes submetida a exames imagiológicos de sobrecarga cardíaca revelou que, tal como usualmente relatado na literatura<sup>1,14</sup>, a sua validade tende a ser superior no sentido de excluir a presença de doença isquémica, tendo como base comparativa os achados da FFR. Contudo, no geral, a sensibilidade (41.7%) e especificidade (63.2%) dos exames tenderam a ser bastante fracas à semelhança do que foi verificado num ensaio clínico a incidir nesta mesma temática,<sup>8</sup> com valores de 55% e 47% para cada uma das variáveis, respetivamente.

Em uniformidade com a realidade descrita, a concordância detetada ( $k=0.05$ ) entre os exames imagiológicos e a FFR quanto à capacidade de identificação de territórios vasculares isquémicos revelou ser extremamente pobre. Tal facto assemelha-se, uma vez mais, aos resultados de outros estudos com valores de  $k$  relatados entre 0.05 e 0.28.<sup>8,14</sup> O ecocardiograma revelou ser ligeiramente superior quando em comparação com o SPECT.

É de salientar, que a pequena dimensão amostral disponível para a realização desta subanálise pode ter impedido a obtenção de um valor de *Kappa* demonstrativo da verdadeira intensidade de concordância entre as técnicas. Ainda assim, continua a ser relevante a comparação com a bibliografia de referência que, na generalidade, apresenta conclusões sobreponíveis às aquelas encontradas com a nossa análise.<sup>8,14,27-31</sup>

A proporção de exames com sobrestimação da carga isquémica relativa a um dado território foi superior para o ecocardiograma. Tal tendência foi igualmente constatada noutro estudo no qual a diferença para com o SPECT terá mesmo atingido significância estatística.<sup>8</sup> Este fenómeno pode ser justificado pela existência de anomalias ao nível da rede microvascular de uma dada região (alterações indetetáveis com o guia de pressão), apesar de um vaso epicárdico *major* com fluxo preservado. A doença microvascular está comprovadamente associada a pior prognóstico nos doentes com DAE, contudo desconhece-se se os exames não invasivos com resultados nestas condições de discordância se associam a um valor prognóstico semelhante que justifiquem a revascularização.<sup>8</sup>

Por sua vez, a subestimação da gravidade e extensão da isquemia miocárdica pode resultar do facto dos exames imagiológicos aferirem a presença de defeitos de perfusão tendo como unidade básica de resolução espacial os territórios coronários. O uso de um modelo assente no estudo de segmentos acaba por ser imperfeito, podendo ocorrer sobreposições.<sup>8</sup>

Para além deste aspeto, no caso particular da cintigrafia cardíaca (responsável pela maioria dos casos), a subestimação pode igualmente ser explicada pelo próprio fundamento teórico em que a técnica se baseia. Nesta a deteção de isquemia está dependente da identificação de diferenças na captação dos marcadores radioativos pelos diferentes territórios coronários. Assim, este exame terá sobretudo limitações perante uma população com doença multivaso (43.3% dos casos analisados), situação pautada pela ausência de áreas de referência com captação adequada e na qual será preferencialmente identificado o defeito de perfusão associado ao território com maior grau de isquemia.<sup>1,14</sup> Esta é uma limitação que não se verifica no caso do uso da FFR a qual permite obter valores absolutos respeitantes a uma única localização coronária, sem necessidade de comparação com vasos adjacentes.

A baixa concordância identificada entre os achados providenciados pela técnica invasiva vs. técnicas não invasivas traz grandes implicações prognósticas e terapêuticas. Tal constatação alerta para os riscos inerentes à definição da abordagem de doentes com DAE tendo por base apenas os dados obtidos a partir de abordagens não invasivas. A

subestimação da carga isquêmica implica a negligência de lesões estenóticas relevantes, assim como a sobrestimação pode levar a revascularizações desnecessárias com consequente acréscimo de risco e custos que lhes estão invariavelmente associados. Deste modo, poderá haver necessidade de reavaliar o algoritmo da aplicação dos testes não invasivos no estudo dos doentes com DAE.

## **Follow-Up e Eventos Clínicos**

### *Endpoint Primário*

Este estudo demonstrou que a decisão de efetuar revascularização coronária percutânea orientada pelo valor de FFR de uma lesão alvo em doentes com DAE é segura, já que as taxas de MACE a 1 ano para os grupos dicotomizados com base neste parâmetro não se associaram a uma diferença estatisticamente significativa (4.2% FFR+ vs. 12.3% FFR-;  $p=0.44$ ). Ou seja, os achados sugerem que a realização de ICP em lesões hemodinamicamente relevantes se associa a um prognóstico tão bom quanto o verificado para lesões não isquêmicas não intervencionadas.

Assim sendo, os resultados obtidos vão de encontro àqueles divulgados em bibliografia prévia, corroborando a segurança em diferir a realização de ICP em lesões coronárias com FFR negativo, tal como já comprovado no estudo DEFER para um valor de  $FFR > 0.75$ .<sup>16</sup> Adicionalmente, a eficácia da revascularização nos doentes com lesões associadas a isquemia relevante foi previamente demonstrada no estudo FAME-2<sup>10</sup>, no qual se comprovou que lesões com  $FFR \leq 0.80$  e abordagem limitada a TMO teriam um risco acrescido de eventos adversos quando comparado com aquelas também submetidas a ICP, à custa da maior probabilidade de virem a necessitar de revascularização urgente.

Ainda quanto à taxa de ocorrência de MACE a 1 ano, é também de salientar que a observada no *cohort* total de doentes do presente estudo (10.1%) revela ser bastante inferior quando comparada com as relatadas no contexto de populações equivalentes em que a abordagem terapêutica se fez guiar exclusivamente pelo aspeto angiográfico das lesões coronárias, mesmo perante a colocação de *stents* de última geração.<sup>5,17,18</sup> Tal como demonstrado por múltiplas publicações<sup>5,10,16,19,20</sup>, a angiografia convencional não é uma técnica adequada para a aferição do grau de isquemia, tendo potencial tanto para levar à intervenção desnecessária de estenoses coronárias, por sobrestimação da sua gravidade; como para privar lesões de tratamento que, apesar de visualmente pouco relevantes, tenham um valor isquémico significativo associado. A pobre correlação entre o aspeto angiográfico e o nível de significância funcional de uma lesão é, assim, a razão pela qual

muitos estudos realizados ao longo da última década não tenham reconhecido qualquer vantagem no prognóstico obtido com a revascularização em doentes com DAE, quando comparado com o alcançado por meio de TMO.<sup>21,22,23</sup>

#### *Endpoints Secundários*

Neste estudo, em oposição ao que é comumente relatado<sup>5,10,16,21</sup>, verificou-se uma taxa de MACE mais elevada no grupo com FFR negativo. Esta constatação surge à custa de uma taxa de eventos adversos bastante superior neste conjunto de doentes quando comparada com a relatada noutras publicações, e não de uma baixa ocorrência de MACE no grupo definido por FFR positivo, cujo valor se assemelha àqueles presentes na literatura. A justificação para tal facto parece necessitar de uma análise detalhada quanto ao tipo de eventos ocorridos.

Tal como já referido, a realização de revascularização subsequente foi o episódio adverso mais comumente relatado no grupo com FFR negativo (n=7), no qual terá sido responsável por 87.5% dos casos de MACE. A totalidade das intervenções, com exceção de uma, ocorreu num contexto de abordagem eletiva justificada pela manutenção da clínica apesar da TMO. Assim, a discrepância quanto à taxa de eventos ocorridos neste grupo em particular pode, em parte, justificar-se por este se tratar de um registo realizado no contexto da prática clínica diária, com uma população fora de protocolos, em que, apesar da ausência de dados objetivos concordantes com a progressão da doença, se optou por avançar com medidas invasivas tendo em consideração o panorama global específico de cada doente.

Outros estudos observacionais têm relatado taxas de revascularização igualmente superiores nos indivíduos com FFR negativo em relação às mencionadas no contexto de ensaios aleatorizados.<sup>24,25</sup>

Apesar da pequena dimensão amostral constituída pelos casos com relato de eventos adversos, os dados parecem sugerir não existir diferenças quanto à taxa da sua ocorrência entre os vasos previamente analisados pela técnica de FFR e os que não foram alvo da sua aferição. Tal constatação permite concluir que a progressão da doença aterosclerótica tende a ser semelhante para ambos os casos, tal como seria de esperar e tal como já foi igualmente relatado no contexto de outras investigações.<sup>25</sup> O valor da FFR obtido para uma dada estenose reflete apenas o significado hemodinâmico que lhe está associado para



aquele momento em particular, não existindo qualquer relação do mesmo com a probabilidade de agravamento a longo prazo.

A análise da variação do nível de angina um ano após a realização da angiografia revelou, à semelhança do que tem vindo a ser publicado noutros estudos<sup>10,16,21,25</sup>, que houve uma elevada tendência para a melhoria sintomática em ambos os grupos definidos com base no valor da FFR. Apesar de não se ter verificado o atingimento de significância estatística para qualquer um deles ( $p=0.06$ ) tal poderá justificar-se pela baixa dimensão amostral relacionada com a perda de alguns doentes durante o *follow-up*.

A justificação quanto à melhoria sintomática parece ser óbvia no caso dos doentes submetidos a ICP. Por sua vez, esta não será tão intuitiva no grupo em que se optou por diferir a revascularização das lesões, contudo poderão ser levantadas algumas hipóteses: otimização da terapêutica médica em relação ao esquema previamente praticado, desenvolvimento de artérias colaterais, regressão da doença ou até mesmo um viés na forma de valorização da sintomatologia, tanto pelos doentes como pelos próprios clínicos, após terem acesso a resultados de um exame que sustenta a ausência de significado funcional das lesões não tratadas.

### **Limitações**

A principal limitação deste estudo associa-se à sua baixa dimensão amostral. Esta é sobretudo relevante na subanálise relativa à relação entre os resultados obtidos com os exames não invasivos de aferição de isquemia e os da FFR. Para esta última situação em particular, o poder estatístico poderá não ter sido suficiente para provar a verdadeira intensidade de concordância entre as duas abordagens.

As restantes limitações prendem-se com a própria natureza retrospectiva do estudo que é realizado numa população não selecionada e não aleatorizada (podendo haver discrepâncias na distribuição relativa das características da amostra) e tem por base os dados previamente colhidos por múltiplos operadores. No entanto, o adequado registo clínico do Serviço de Cardiologia do CHP-HSA e a colheita de informação com critérios uniformes tenderam a diminuir este problema.

Por último, o facto de este ter sido um estudo realizado num único centro poderá diminuir a sua validade externa, sendo os resultados unicamente representativos da experiência desta instituição e dos seus operadores.

## **Conclusão**

Quanto ao cenário habitual de aplicação da FFR na prática clínica, o estudo revela que (1) usando um valor de *cut-off* de 0.80, cerca de 73% dos doentes não terão necessidade de serem submetidos a ICP; (2) doentes tratados de acordo com os resultados da FFR têm prognóstico equiparável ao fim de um ano de seguimento; (3) doentes tratados de acordo com os resultados da FFR têm melhor prognóstico do que aqueles cuja abordagem é definida exclusivamente com base na angiografia convencional; (4) a maioria dos doentes com DAE é submetida a exames não invasivos de aferição de isquemia previamente à realização de angiografia eletiva; (5) os resultados destes testes têm correlação pobre com os obtidos com a FFR podendo ser necessário repensar a sua forma de aplicação no algoritmo de abordagem da DAE.

Assim, os dados obtidos, vêm sobretudo corroborar a hipótese de que a adição de informação fisiológica relativa à severidade isquêmica das lesões coronárias permite uma melhor adequação terapêutica com obtenção de vantagem prognóstica a longo prazo. Mais do que contribuir para o fortalecimento desta ideia e da segurança da sua aplicação, o presente estudo vem demonstrar a possibilidade de extrapolação dos resultados obtidos com populações altamente controladas, no contexto de ensaios clínicos, para uma população heterogênea refletora do cenário típico da prática clínica no mundo real.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Fihn SD, et al (2012) Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS. J Am Coll Cardiol Arch 60: 44-164
- <sup>2</sup> Montalescot G, et al (2013) ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal Arch 34: 2949–3003
- <sup>3</sup> Boden WE, et al (2007) Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. New England Journal Medicine Arch 356:1503-16
- <sup>4</sup> Pijls NH, et al (2007) Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. J Am Coll Cardiol Arch 49: 2105-11
- <sup>5</sup> Pim A.L. Tonino, et al (2009) Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. N Engl J Med 360;3 213-224
- <sup>6</sup> Lawrence M, et al (2013) Lessons learned from MPI and physiologic testing in randomized trials of stable ischemic heart disease: COURAGE, BARI 2D, FAME and ISCHEMIA. Journal of Nuclear Cardiology Arch 20: 969–75
- <sup>7</sup> Hachamovitch R, et al (2003) Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation Arch 107: 2900–2907
- <sup>8</sup> Deepak J. Pattanshetty, et al (2015) Comparing stress testing and fractional flow reserve to evaluate presence, location and extent of ischemia in coronary artery disease. Indian Heart Journal Arch 67: 50-55
- <sup>9</sup> Pijls NH (2004) Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. Heart Arch 90:1085-93
- <sup>10</sup> De Bruyne B, et al (2012) Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. New England Journal Medicine Arch13;367: 991-1001
- <sup>11</sup> Campeau L. Letter (1976) Grading of Angina Pectoris. Circulation Arch 54:522–523
- <sup>12</sup> The Criteria Committee of the New York Heart Association (1994) Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. Boston: Little, Brown & Co. pp. 253-256
- <sup>13</sup> Thygesen K, et al (2007) JointESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. Arch 50:2173-95

- <sup>14</sup> N Melikian, et al (2010) Fractional Flow Reserve and Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Angiographic Multivessel Coronary Artery Disease. JACC: Cardiovascular Interventions Arch 3;3: 307-14
- <sup>15</sup> Legalery P, et al (2005) One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. Eur Heart J Arch 26:2623–2629
- <sup>16</sup> Bech, et al (2001) Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis: A Randomized Trial. Circulation Arch 103:2928-2934
- <sup>17</sup> Win HK, et al (2007) Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. JAMA Arch 297:2001-9
- <sup>18</sup> Hannan EL, et al (2008) Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. N Engl J Med Arch 358:331-41
- <sup>19</sup> Meijboom WB, et al (2008) Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. J Am Coll Cardiol Arch 52:636-643
- <sup>20</sup> Topol EJ, et al (1995) Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation Arch 92:2333-2342
- <sup>21</sup> DA Chamberlain, et al (1997) Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. The Lancet Arch 350: 461–68
- <sup>22</sup> Shaw L., et al (2006) Gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography in the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial. Journal of Nuclear Cardiology Arch 13:685-98
- <sup>23</sup> Frye L., et al (2009) A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. N Engl J Med Arch 360:2503-15 BARI 2
- <sup>24</sup> Pereira L., et al (2013) Seguimento clínico a longo prazo de doentes com intervenção coronária diferida guiada pela medição da fração de fluxo de reserva coronária. Rev Port Cardiol Arch 32(11):885-891 ESTUDO 9
- <sup>25</sup> Rieber J, et al (2007) Five-year follow-up in patients after therapy stratification based on intracoronary pressure measurement. Am Heart J Arch 153:403-9 REF 20 EST 9
- <sup>26</sup> Lin GA, et al. (2008) Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. JAMA Arch 300:1765-73 REF 22 FAME II
- <sup>27</sup> Ragosta M, et al (2007) Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for

determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. Am J Cardiol Arch 99:896-902.

<sup>28</sup> Beller GA, et al (2010). Decision making in multivessel coronary disease: the need for physiological lesion assessment. JACC Cardiovasc Interv Arch 3:315-317.

<sup>29</sup> Christou MA, et al (2007) Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. Am J Cardiol Arch 99:450-456

<sup>30</sup> Hacker M, et al (2005) Comparison of Tc-99m sestamibi SPECT with fractional flow reserve in patients with intermediate coronary artery stenoses. J Nucl Cardiol Arch 12:645-654.

<sup>31</sup> Chamuleau SA, et al (2001) Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol Arch 37:1316-1322

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Doutor Henrique Carvalho, meu orientador, por ter reconhecido potencial na abordagem deste tema, pelo incentivo dado no sentido da concretização desta última etapa e, antes dela, pelo contributo para a minha formação pessoal e profissional enquanto regente da unidade curricular de Medicina I.

Ao Dr. Bruno Brochado, meu co-orientador, por toda disponibilidade, preocupação e simpatia demonstradas e pela partilha de conhecimentos essenciais à realização deste trabalho.

Ao Prof. Doutor Rui Magalhães pela importante colaboração na análise estatística.

Aos meus pais por todo o amor e sacrifício, sem esquecer os valores de empenho, dedicação e trabalho que sempre me inculcaram.

Aos meus restantes familiares e amigos, aos de sempre, pelo apoio e força que sempre me transmitiram.

## ANEXOS

| Anexo 1. Resultados após <i>Follow-Up</i> tendo por base a Decisão Terapêutica |                                  |  |  |         |
|--|----------------------------------|--|--|---------|
| Variável   | Total n <sup>o</sup> (%)<br>n=96 | Doentes<br>Revascularizados n <sup>o</sup> (%)<br>n=19 | Doentes Não<br>Revascularizados n <sup>o</sup> (%)<br>n=77 | Valor p |
| <b>MACE†</b>   | 9 (10.1)                         | -  | 9 (12.9)   | 0.20    |
| <b>Morte</b>   | 1 (1.1)                          | -  | 1 (1.4)  | 1.00    |
| <b>Enfarte Agudo do<br/>Miocárdio</b>  | 1 (1.1)                          | -  | 1 (1.4)  | 1.00    |
| <b>Revascularização</b>  | 8 (9.0)                          | -  | 8 (11.4)   | 0.19    |
| Em vaso previamente<br>analisado por FFR                                       | 4 (4.5)                          | -  | 4 (5.7)  |         |
| <b>Acidente Vascular<br/>Cerebral</b>  | -                                | -  | -  | -       |
| <b>Angina CCS II-IV 1 Ano<br/>após aferição da FFR</b>                         | 13 (17.8)                        | 1 (5.6)†   | 12 (21.8)†   | 0.17    |

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; FFR: Fração de Fluxo de Reserva

†Valores em falta: não foi realizado qualquer seguimento para um total de 7 doentes que não dispunham de registos adicionais subsequentes à realização da angiografia com avaliação da FFR. No caso particular da classe de angina um ano após o seguimento clínico está em falta a informação relativa a um total de 23 doentes: para além dos 7 já referidos anteriormente, somam-se 9 vítimas de MACE e 7 por perda durante o *follow up* de 1 ano